n°350 – Mars 2012

ISSN 0769-0819

le Cardiologue

Fmc

Les biomarqueurs en cardiologie

La protéomique pour les non-initiés

Dr Florence Pinet. Lille

Principes de l'évaluation des biomarqueurs du risque cardiovasculaire

Pr Victor Aboyans. Limoges

Troponine hypersensible (Tn.HS) : principe et mode d'emploi

Dr Christophe Meune, Pr Jean-Philippe Collet. Paris

Biomarqueurs et insuffisance cardiaque en 2012 : Etat des lieux et perspectives

Dr Dimitri Arangalage, Stéphane Ederhy, Catherine Meuleman, Nabila Haddour, Guillaume Fleury, Saroumadi Adavane, Franck Boccara, Pr Ariel Cohen. Paris

La revue du Syndicat National des Spécialistes des Maladies du Cœur et des Vaisseaux

DuoPlavin®

Clopidogrel hydrogène sulfate 75 mg / Aspirine 75 mg

L'association fixe

de clopidogrel hydrogène sulfate 75 mg et d'aspirine 75 mg

En 1 seul comprimé par jour

(1)

(1) Taille réelle

DÉNOMINATION et composition (*) : DuoPlavin 75 mg/75 mg, comprimés pelliculés, dosés à 75 mg de clopidogrel (sous forme d'hydrogène sulfate) et à 75 mg d'acide acétylsalicylique (AAS). Excipients à effet notoire : lactose (7 mg), huile de ricin hydrogénée (3,3 mg). **INDICATIONS :** DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérothrombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un : • syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, • infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. **POSOLOGIE (*) :** adulte et sujet âgé : DuoPlavin doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/75 mg. CTJ : 1,03 euro. DuoPlavin est utilisé après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément. • *Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST* (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois. En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un anti-agrégant plaquettaire. • *Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST :* le traitement doit être initié le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte. En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire. • Population pédiatrique : DuoPlavin n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. • Chez l'insuffisant rénal : DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. • Chez l'insuffisant hépatique : DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique. **MODE D'ADMINISTRATION :** Voie orale. Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas. **CONTRE-INDICATIONS :** • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. • Insuffisance hépatique sévère. • Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodénal ou une hémorragie intracrânienne. • Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et syndrome associant asthme, rhinite et polypes nasaux. • Insuffisance rénale sévère. • Troisième trimestre de la grossesse. **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (*). INTERACTIONS (*). GROSSESSE ET ALLAITEMENT (*). CONDUITE DES VÉHICULES ET UTILISATION DES MACHINES (*). EFFETS INDÉSIRABLES (*). SURDOSAGE (*). PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES (*) :** Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC30. **Liste I. AMM ET PRIX :** 34009 382 063 7 1 (EU/1/10/619/015) : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées : 31,04 euros – Remb. Séc. Soc. à 65 %. 34009 359 022 6 9 (EU/1/10/619/003) : 30x1 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en aluminium pour délivrance à l'unité – Collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC. 174 avenue de France 75013 Paris. **EXPLOITANT :** sanofi-aventis France. 1-13 bd Romain Rolland 75014 Paris. Tél. : 01 57 63 23 23. Information médicale et Pharmacovigilance sanofi-aventis France : Tél. : 0 800 394 000. Fax : 01 57 62 06 62. Information médicale et Pharmacovigilance Bristol-Myers Squibb : Tél. : (numéro Azur) : 0 810 410 500. Fax : 01 58 83 66 98. **DATE D'APPROBATION :** Décembre 2010/V2.

(*) Pour une information complémentaire, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) ou auprès du laboratoire le cas échéant.

SANOFI

Bristol-Myers Squibb

Un accord entre Sanofi et Bristol-Myers Squibb pour le développement et la commercialisation de clopidogrel, molécule issue de la recherche de sanofi

SAATCHI & SAATCHI HEALTH - 0000213-224011205 - 01/12

Pr V. Aboyans

Au cœur des biomarqueurs en 2012

Reprenant la définition de la *National Health of Institute*, un biomarqueur est « une caractéristique pouvant être objectivement mesurée et évaluée en tant qu'un indicateur d'un processus biologique normal, pathologique ou une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique ». Ainsi, la masse ventriculaire gauche à l'échographie serait stricto sensu un biomarqueur. Cependant, dans le langage courant, notamment en cardiologie, les biomarqueurs correspondent à des molécules circulantes sanguines indicatrices d'un état cardiovasculaire. Recherchés d'abord pour leur caractère diagnostique, les biomarqueurs sont aujourd'hui de plus en plus utilisés pour l'évaluation pronostique. Utilisés dans les essais thérapeutiques, ils permettent de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques, et peuvent même être utilisés en tant que critère d'inclusion ou de jugement. Je prends pour simple exemple l'essai JUPITER incluant des sujets selon leur taux de CRP pour l'évaluation d'une statine, ou l'essai TRITON-TIMI 38 utilisant la définition universelle de l'infarctus (ayant recours à la troponine) pour comparer l'efficacité de 2 antiplaquettaires.

Les « proteomics » et autres « -omics » permettent un progrès fulgurant dans la détermination de biomarqueurs ou « profils » de biomarqueurs utiles pour mieux comprendre la physiopathologie et mieux détecter la maladie et en stratifier le risque. Un grand nombre de candidats sont dans les *starting-blocks* pour des situations cliniques diverses (insuffisance cardiaque, maladie coronaire, artériopathie des membres, dissection aortique, etc.), rendant leur énumération impossible.

Cette monographie a pour objectif de donner au cardiologue clinicien quelques clés pour mieux comprendre les voies de recherche et de validation. Gardons à l'esprit la triade indispensable à la validation d'un biomarqueur : sa facilité de mesure, l'apport d'une information additionnelle à la situation connue, et son impact sur la prise en charge des patients. On comprend aussitôt la large diffusion de biomarqueurs tels que la troponine et la BNP, alors que plusieurs dizaines d'autres biomarqueurs semblent prometteurs mais n'ont pas encore fait ce triple saut nécessaire pour atterrir dans le domaine clinique.

Dans cette monographie, 2 articles plutôt fondamentaux permettront au clinicien de mieux décoder la littérature foisonnante sur la recherche et validation des biomarqueurs. Les 2 autres, plus cliniques, font le point pratique dans 2 situations cliniques courantes. Bonne lecture !

Cardiologue Fmc

ÉDITEUR
CARDIOLOGUE PRESSE
13 rue Niepce – 75014 Paris
Tél. : 01.45.43.70.76 – Fax : 01.45.43.08.10
Email : coeur@club-internet.fr
Site web : www.cardionews.com

ÉDITEUR DÉLÉGUÉ
Régifax – 45-47 rue d'Hauteville – 75010 Paris
Tél. : 01.47.70.00.96 – Fax : 01.48.24.15.05
Directeur : Renaud Samakh
Publicité : François Bondu
Coordination de la rédaction : Renaud Samakh
Directeur artistique : Pascal Wolff

RÉDACTION
Président et directeur de la publication :
Dr Christian Aviérinos
Directeur adjoint : Dr Serge Rabenou
Rédacteur en chef : Dr Christian Aviérinos
Comité scientifique :
Pr Victor Aboyans
Pr Jean-Paul Bounhoure
Dr Thierry Denolle
Dr François Diévart
Dr Jean-Louis Gayet
Dr Robert Haïat
Pr Daniel Herpin
Pr Christophe Leclercq
Pr Jacques Machecourt
Dr Marie-Christine Malergue
Dr François Philippe
Dr Bernard Swynghedauw
Comité de lecture :
Dr Gérard Jullien
Dr Christian Ziccarelli

TARIF 2012 – 1 an, 10 numéros
France : 140 €
CEE (hors France) : 160 €
Tout autre pays : 275 €
Prix « Spécial adhérent » au syndicat,
à jour de cotisation : 70 €
Prix unitaire : 20 €

Adhérent au Cessim et au SPEPS
Mensuel réservé au corps médical
Impression : Barbou Impressions
8, rue Marcel-Dassault, Bondy
RCS Bobigny B 572 188 357

Commission paritaire : 0114 G 81182
Dépôt légal : à parution

Les articles publiés dans la revue « Le Cardiologue » le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs. Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction par tous procédés réservés pour tous pays.
Le Code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. En application de la loi du 11 mars 1993, il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement la présente publication sans autorisation de l'éditeur ou droits de reproduction versés à celui-ci.

Les biomarqueurs en cardiologie

IV **Editorial**
Au cœur des biomarqueurs en 2012
Pr Victor Aboyans. Limoges

V **La protéomique pour les non-initiés**
Dr Florence Pinet. Lille

IX **Principes de l'évaluation des biomarqueurs du risque cardiovasculaire**
Pr Victor Aboyans. Limoges

XV **Troponine hypersensible (Tn.HS) : principe et mode d'emploi**
Dr Christophe Meune, Pr Jean-Philippe Collet. Paris

XIX **Biomarqueurs et insuffisance cardiaque en 2012 : Etat des lieux et perspectives**
Drs Dimitri Arangalage, Stéphane Ederhy, Catherine Meuleman, Nabila Haddour, Guillaume Fleury, Saroumadi Adavane, Franck Boccara, Pr Ariel Cohen. Paris

La protéomique pour les non-initiés

Dr F. Pinet. *Lille*

Résumé

La découverte de biomarqueurs est importante pour établir de nouveaux mécanismes physiopathologiques et de nouvelles cibles thérapeutiques. Le développement d'approches globales (génétique, transcriptomique, protéomique et métabolomique) permet par une approche non biaisée de caractériser les variations d'expression des gènes, des ARNs, des miARNs, des protéines et des métabolites associées à une pathologie. Les techniques « Omics » apportent des données importantes à intégrer, nécessitant de nouvelles approches statistiques et mathématiques de modélisation pour une compréhension de la pathologie. Cette démarche intégrée a mis en évidence des réseaux biologiques interagissant de manière dynamique, correspondant à une pathologie.

Mots-clés. **Biomarqueur, protéomique, plasma, phosphorylation, réseau**

La découverte de biomarqueurs est importante pour établir de nouveaux mécanismes physiopathologiques et de nouvelles cibles thérapeutiques. Un biomarqueur sera un indicateur d'un processus biologique normal, d'un processus pathologique ou d'une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique. [1] L'objectif d'un biomarqueur est d'améliorer la prise en charge d'une pathologie donnée : prédire son risque de survenue, la dépister précocement, la diagnostiquer précisément, prédire son pronostic et la réponse au traitement, surveiller son évolution et l'efficacité du traitement. [2] Les biomarqueurs cardiovasculaires sont principalement obtenus à partir de prélèvements sanguins et sont donc considérés comme des biomarqueurs circulants.

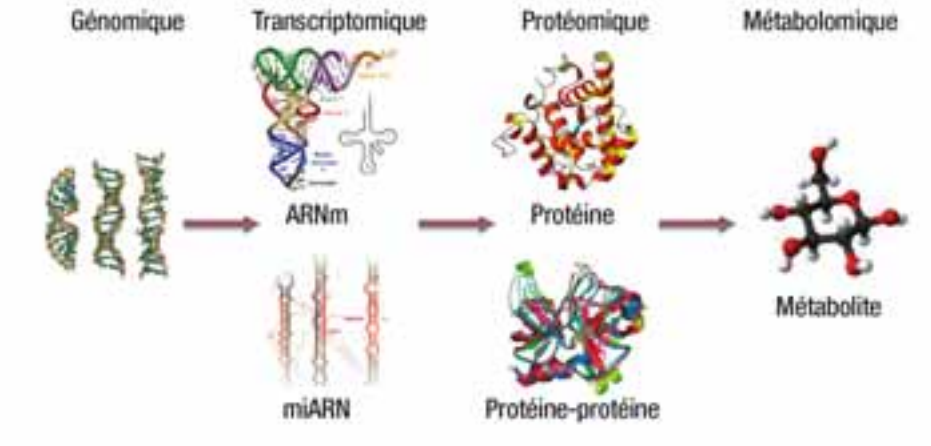
Par rapport aux stratégies classiques focalisées sur un gène, un ARN ou une protéine à partir d'une hypothèse issue de la littérature, le développement d'approches globales sans a priori permet la recherche de nouveaux biomarqueurs associés aux pathologies cardiovasculaires.

Les nouvelles technologies d'approche globale correspondent à l'ère des « omics » et permettent une approche non biaisée pour caractériser les variations d'expression des gènes (génomique), des ARNs et miARNs (transcriptomique), des protéines et de leurs modifications post-traductionnelles (protéomique) et des métabolites (métabolomique) *(figure 1A)* associés à une pathologie. Ces approches ont donné énormément de nouvelles données qu'il est nécessaire d'analyser dans le cadre d'une démarche intégrée en biologie. [3]

La protéomique

Les techniques de protéomique offrent une approche complémentaire pour étudier la complexité d'une maladie. En effet, l'analyse

Figure 1A. **Evolution de la régulation chez les eucaryotes.**



Evolution unidirectionnelle de la diversité fonctionnelle. Le génome humain est composé d'environ 20 000 gènes et il est reconnu qu'un gène ne code pas pour une seule protéine mais pour plusieurs. Le nombre va dépendre d'un certain nombre de modifications transcriptionnelles (épissage alternatif des ARNm, effet de miARN) , de modifications post-traductionnelles. Actuellement, il y a 533 657 protéines annotées dans la base de données de protéines UniProtKB/Swiss-Prot (version 2011_12 du 14 décembre 2011) et 18 510 272 protéines en attente de vérification dans la base UniProtKB/TrEMBL (version 2011_12 du 14 décembre 2011). Ceci suggère l'importance de travailler au niveau des protéines, telle que la protéomique qui est l'analyse des protéines et de leurs modifications post-traductionnelles.

transcriptomique ne reflète pas toujours le profil d'expression de la protéine correspondante et le niveau d'expression d'une protéine peut varier en fonction d'une modification de son environnement tel qu'un traitement.

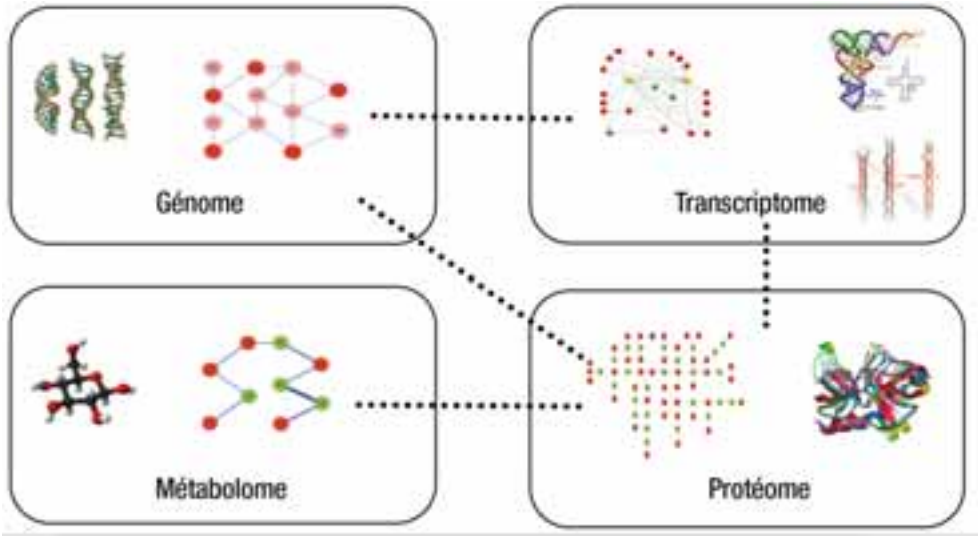
Le protéome représente, à un instant donné, l'ensemble des protéines ainsi que les formes ayant subi des modifications post-traductionnelles dans un échantillon (cellule, tissu, fluide biologique, organe…).

En effet, il existe plus de 100 types de modifications post-traductionnelles et les plus importantes et usuelles sont présentées dans le *tableau 1*. Les biomarqueurs protéomiques vont être différents des marqueurs biochimiques classiques, car on pourra mettre en évidence des marqueurs interagissant avec plusieurs protéines que l'on évaluera en même temps et qui reflèteront la réponse d'une cellule ou d'un organe à une maladie. [4] Les principales techniques utilisées pour effectuer une analyse protéomique comparative sont l'électrophorèse bidimensionnelle associée à la spectrométrie de masse pour l'identification des protéines.

Tableau 1. **Exemples de modifications post-traductionnelles**

Modification	Acide aminé impliqué	Caractéristiques et fonctions au niveau cellulaire
Phosphorylation	Tyr, Ser, Thr	Réversible, activation-inactivation de l'activité de la protéine, modulation des interactions protéine-protéine, signalisation cellulaire
Acétylation	N-term, Lys	Stabilité de la protéine, protection de l'extrémité N-terminale, régulation de l'interaction proteines-ADN (histones)
Méthylation	Lys	Régulation de l'expression génique
Acylation myristoylation S-acylation	Gly N-term Cys, Ser	Localisation cellulaire, ancrage à la membrane, médiateur d'interaction
Glycosylation N-liée O-liée O-GlcNAc	Asn Ser, Thr Ser, Thr	Réversible, régulation cellulaire Sécrétion, signalisation et reconnaissance cellule-cellule
Hydroxylation	Pro	Stabilité de la protéine, interaction protéine-ligand
Sulfatation	Tyr	Modulation des interactions protéine-protéine et protéine-ligand
Ponts disulfures	Cys	Liaison intra- et inter-moléculaire, stabilité de la protéine
Ubiquitination	Lys	Signal de dégradation de la protéine
Nitration	Tyr	Dommage oxydatif lors de l'inflammation

Figure 1B. **Evolution de la régulation chez les eucaryotes.**



La biologie intégrée va permettre de comprendre les relations existant entre différents réseaux de régulation obtenus à partir de données du génome, du transcriptome, du protéome et du métabolome. Ces nouvelles approches de modélisation devraient permettre une meilleure compréhension du phénotype lié à une maladie ou à un état sain.

Associée à l'utilisation de marqueurs fluorescents spécifiques, cette technique permet l'analyse des protéines phosphorylées et a permis récemment de mettre en évidence une diminution de la phosphorylation sur la serine 208 de la troponine T dans un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque chez l'animal qui a été ensuite validé chez l'homme. [5] Une technique complémentaire est l'analyse en SELDI-TOF, qui est basée sur la combinaison de la chromatographie par rétention sur des puces à protéines et la spectrométrie de masse.

Tableau 2. **Echantillons analysables en protéomique pour les maladies cardiovasculaires**

Echantillons biologiques	Espèces	
	Homosapiens	Rongeurs
Tissu cardiaque	+	+
Cellules		
Cardiomyocyte	+/-	+
Cellules musculaires lisses	+/-	+
Cellules endothéliales	+/-	+
Organelles		+
Mitochondries	-	+
Sarcomère	-	+
Fluides biologiques		
Sérum	+	+
Plasma	+	+
Urine	+	+

Récemment, les échantillons de plasma de la cohorte prospective de patients suivis pour le remodelage du ventricule gauche après infarctus du myocarde [6] ont été analysés en SELDI-TOF pour sélectionner des biomarqueurs circulants qui pourraient être associés au remodelage ventriculaire gauche postinfarctus. [7] Récemment, il a été mis en place une approche intégrant la découverte et la vérification de biomarqueurs plasmatiques des maladies cardiovasculaires utilisant les techniques de spectrométrie de masse quantitative à haut débit. [8]

La protéomique a traditionnellement effectué des catalogues de protéines dans des tissus, cellules, organelles, qui ont permis d'établir des cartes du protéome. Ceci a permis un avancement conceptuel reflétant la mesure du protéome comme un affichage de la fonction cardiaque. Au lieu d'étudier une molécule individuelle, les techniques « omics » ont permis d'obtenir des données importantes à intégrer, nécessitant de nouvelles approches statistiques et mathématiques de modélisation.

Recherche intégrée en biologie

Une pathologie doit être vue comme le résultat d'une interaction entre une collection de réseaux génomiques, protéomiques, métabolomiques et environnementaux. [9] Cela correspond à la recherche

intégrée en biologie. Cette recherche peut être subdivisée en quatre étapes :

1) Définir le système à examiner, c'est-à-dire l'échantillon biologique à analyser et dans l'espèce la plus adaptée à la question posée et à l'approche technologique utilisée *(tableau 2)* ;

2) identifier les composants du système, protéines [4], miRNAs [10], métabolites [11] ;

3) déterminer comment les composants interagissent entre eux en termes de réseaux [12] ;

4) faire une modélisation mathématique des réseaux dynamiques, qui permettra de mieux comprendre la pathologie. Ces approches vont donner un contexte biologique à une multitude de variants génétiques. Les interactions sont non linéaires et vont entraîner la création de réseaux biologiques interagissant de manière dynamique *(figure 1B)*.

Perspectives et conclusions

Les avancées des technologies d'approche globale, telles que la génomique, la transcriptomique, la protéomique et la métabolique, et la modélisation en réseaux biologiques interagissant ouvrent de nouvelles voies de recherche sur les pathologies cardiovasculaires, leur traitement, leur prévention et devraient affiner l'évaluation et modifier la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Penser à identifier un seul biomarqueur pour ces maladies est irréel et utopique. Le futur sera la découverte d'une « signature moléculaire », pour une maladie, combinant plusieurs biomarqueurs et constituant un réseau correspondant à une pathologie. [13] ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.

[2] Ptolemy AS, Rifai N. What is a biomarker? Research investments and lack of clinical integration necessitate a review of biomarker terminology and validation schema. Scand J *Clin Lab Invest Suppl* 2010;242:6-14.

[3] Lusis AJ, Weiss JN. Cardiovascular networks: systems-based approaches to cardiovascular disease. *Circulation* 2010;121:157-70.

[4] Gerzsten RE, Asnani A, Carr SA. Status and prospects for discovery and verification of new biomarkers of cardiovascular disease by proteomics. *Circ Res* 2011;109:463-74.

[5] Dubois E, Richard V, Mulder P, Lamblin N, Drobecq H, Henry JP, Amouyel P, Thuillez C, Bauters C, Pinet F. Decreased Serine207-phosphorylated of troponin T as a biomarker for left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2011;32:115-23.

[6] Fertin M, Hennache B, Hamon M, Biausque F, Elkohen M, Nugue O, Ennezat PV, Tricot O, Lamblin N, Pinet F, Bauters C. Usefulness of serial assessment of B-type natriuretic peptide, troponin I, and C-reactive protein to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (From the REVE-2 study). *Am J Cardiol* 2010;106:1410-16.

[7] Fertin M, Beseme O, Duban S, Amouyel P, Bauters C, Pinet F. Deep plasma proteomic analysis of patients with left ventricular remodeling after a first myocardial infarction. *Proteomics Clin Appl* 2010;4:654-73.

[8] Addona, TA, Shi S, Keshishian H, Mani DR, Burgess M, Gillette MA, Clauser KR, Shen D, Lewis GD, Farell LA, Fifer MA, Sabatine MS, Gerszten RE, Carr SA. A pipeline that integrates the discovery and verification of plasma protein biomarkers reveals candidate markers for cardiovascular disease. *Nature Biotechnol* 2011;29:635-43.

[9] Franklin S, Vondriska TM. Genomes, proteomes, and the central dogma. Circ. *Cardiovasc. Genet.* 2011;4:576-84.

[10] Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, Kiechl S, Mayr M. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovasc Res* 2011;Nov 9. [Epub ahead of print].

[11] Rhee EP, Gerzsten RE. Metabolomics and cardiovascular biomarker discovery. *Clin Chem* 2012;58:39-47.

[12] Cappola TP, Margulies KB. Functional genomics applied to cardiovascular medicine. *Circulation* 2011;124:87-94.

[13] Goh KI, Cusik ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabasi AL. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:8685-90.

Principes de l'évaluation des biomarqueurs du risque cardiovasculaire

Pr. V. Aboyans. *Limoges*

Résumé

L'évaluation du RCV absolu, fondée sur le recours aux échelles de risque, est un des grands succès de l'épidémiologie cardiovasculaire, mais présente encore beaucoup d'imperfections. Compte tenu du fait que la très grande majorité des individus dans une population est à risque faible ou intermédiaire de faire un accident cardiovasculaire, le nombre sujet classé à « faible risque » et faisant un accident CV dépasse le faible nombre de sujets à haut risque présentant de telles complications. Notamment, le risque dépend de l'interaction entre ces facteurs et la susceptibilité génétique de l'individu, alors que seule l'exposition à quelques facteurs de risque est évaluée dans ces échelles. Une autre approche est de rechercher des marqueurs résultant de l'interaction génétique-environnement afin de mieux stratifier le RCV à l'échelle individuelle. Pour leur validation en routine clinique, il est important que ces marqueurs passent favorablement à travers des critères de validation standardisés.

L'évaluation du risque cardiovasculaire (RCV) est aujourd'hui essentiellement fondée sur le recours aux échelles de risque, intégrant les principaux facteurs de risque auxquels un individu est exposé. Plusieurs modèles existent *(tableau 1)* sans que l'on ait démontré la supériorité d'aucun. Si toutes les échelles n'évaluent pas le même risque, globalement, on considère le RCV à faible, intermédiaire ou élevé si le risque de faire un événement CV est respectivement évalué à < 10 %, 10 à < 20 % ou au-delà des 20 %. Pour chaque modèle, issu d'une cohorte différente, des formules mathématiques ont été élaborées afin de faire correspondre la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque à un risque RCV absolu. Ce risque n'est rien d'autre que l'incidence de ces mêmes événements survenus à 10 ans dans une sous-population de la cohorte « source » ayant le même profil que le patient que nous sommes en train d'évaluer. Le principe est donc celui de faire une comparaison analogique entre le profil de notre patient et celui d'un groupe d'individus qui lui ressemblent, et dont on connaît déjà le devenir.

Evaluation du RCV absolu : un modèle imparfait.

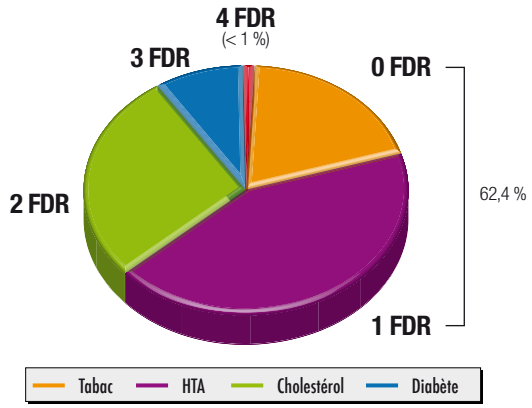
L'évaluation du RCV absolu est un des grands succès de l'épidémiologie cardiovasculaire de ces 50 dernières années, mais présente encore beaucoup d'imperfections. La majorité des individus classés à risque élevé ne présentera aucun événement 10 ans plus tard. A l'inverse, la majorité des patients hospitalisés pour un premier SCA dans nos USIC est initialement classée à risque faible *(figure 1)*.[1] Quant à ceux ayant un risque « intermédiaire », ces patients se retrouvent dans une « zone grise », nous laissant perplexes quant à l'intensité des mesures préventives à appliquer (par exemple l'objectif du niveau du LDL-cholestérol). Ceci illustre la nécessité d'affiner l'évaluation du risque à l'échelle individuelle. Nous ne citerons que les 3 principaux points expliquant pourquoi ces échelles sont encore imparfaites pour estimer le RCV au niveau individuel :

Tableau 1. Principales échelles de risque cardiovasculaire.

Scores	Taille de la population	Age (ans)	Suivi (ans)	Facteurs de risque inclus	Evénement	Lien internet
Framingham	5 345	30 - 74	12	Age, sexe, cholestérol (total & HDL), tabac, PAS, traitement HTA	Coronaire (fatal ou non)	http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp?usertype=prof
SCORE	205 178	19 - 80	13	Age, sexe, rapport Chol total/HDL, tabac, PAS	Mortalité coronaire	www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx
PROCAM (hommes)	5 389	35 - 65	10	Age, LDL-C, HDL-C, tabac, PAS, ATCD familiaux, diabètes, triglycérides	IDM fatal/non-fatal + mort subite	www.chdtaskforce.com/coronary_risk_assessment.html
Reynolds (Femmes)	24 558	> 45	10,2	Age, HbA1C si diabète, tabac, PAS, Chol-total, HDL-C, CRPus, ATCF*	IDM, AVC, revasc. coronaire	www.reynoldsriskscore.org
Reynolds (Hommes)	10 724	> 50	10,8	Age, tabac, PAS, Cholestérol (total & HDL), CRPus, ATCF*	IDM, AVC, revasc. coronaire	
ASSIGN	1 072 169	35 - 74	4,9	Age, PAS (+ traitement anti-HTA), cholestérol total et HDL, IMC, tabagisme et nb de cig/j, ATCF*, niveau socio-économique	IDM, AVC (fatal ou non)	http://assign-score.com/estimate-the-risk/

**ATCF : antécédents familaux*

Figure 1. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients hospitalisés pour un premier syndrome coronarien.
(n = 87 869 hommes)



D'après Khot et al. JAMA 2003.

■ L'exposition aux facteurs de risque connus est mal évaluée, puisque le RCV dépend de l'intensité du facteur de risque auquel un individu est exposé, mais également de la durée d'exposition à ce facteur. Concernant l'intensité, si les niveaux de pression artérielle et de cholestérolémie (à un moment donné) sont gradués dans les échelles de risque, ceux du tabagisme ou du diabète ne sont pas pris en compte, et ces 2 paramètres entrent de manière binaire (présent/absent) dans le modèle de risque. Quant à la durée d'exposition, l'âge à lui seul ne peut être un bon reflet, et on peut imaginer que le niveau de risque de 2 femmes de 40 ans fumant 10 cigarettes par jour n'est pas le même si la première a débuté son tabagisme à 15 ans et la seconde à 30 ans.

■ Tous les facteurs de risque ne sont pas intégrés dans les modèles, car, notamment pour certains, leur évaluation est difficile et non standardisée. Il s'agit notamment de l'activité physique, de l'alimentation et des facteurs psychosociaux. Ces facteurs de risque sont parfois d'un poids égal à ceux intégrés dans les modèles de risque *(tableau 2 page suivante)*. [2] Enfin si l'ensemble de ces facteurs de risque explique 90 % des événements CV, il reste encore une part d'inconnu faisant l'objet d'intenses recherches, avec la publication quotidienne de travaux sur de « nouveaux » facteurs de risque, tels que des marqueurs d'inflammation.

■ Enfin, seule l'exposition aux facteurs de risque est évaluée, alors que pour toute maladie chronique, le risque dépend de l'interaction entre ces facteurs et la susceptibilité génétique de l'individu. Cette susceptibilité est polygénique et reste à l'heure actuelle du domaine de la recherche. Plusieurs anomalies, notamment des variantes génétiques localisées sur le chromosome 9p21.3 sont identifiées, mais à défaut de preuve d'une amélioration de la stratification et de la prise en charge, les recommandations sont pour le moment défavorables quant à leur utilisation en routine. Seuls les antécédents familiaux permettent d'aborder de manière très approximative cet aspect. Rappelons que pour être significatifs, les antécédents fami-

Tableau 2. Les 9 facteurs de risque associés à la survenue d'un infarctus du myocarde.

	Risque multiplié par	Risque attribuable dans la population
ApoB/A1	3,87	54,1 %
Tabac	2,27	36,4 %
Obesité abdominale	2,24	33,7 %
Facteurs psychologiques	2,51	28,8 %
Activité physique	0,72	25,5 %
Hypertension	2,48	23,4 %
Alcool	0,79	13,9 %
Consommation fruits et légumes	0,70	12,9 %
Diabète	3,08	12,3 %

Etude Interheart. D'après Yussuf et al. Lancet 2004 [2].

liaux retenus sont ceux survenant avant 55 ans chez un membre masculin (< 65 ans chez un membre féminin) de la famille de 1er degré (parents, fratrie, enfants). Le vrai problème avec ce marqueur est la faible fiabilité des témoignages du sujet examiné. Les données sur plusieurs générations de la cohorte Framingham démontrent la très bonne valeur prédictive négative d'un tel témoignage (90 %), mais une faible valeur prédictive positive, de 28 % à 63 % [3]. En d'autres termes, un sujet qui dit ne pas avoir d'antécédents familiaux CV est le plus souvent fiable, ce qui n'est pas le cas lorsqu'il rapporte des antécédents familiaux.

Les différences génétiques et la non-prise en compte de nombreux facteurs de risque pouvant différer d'une population à une autre expliquent aussi pourquoi des modèles tels que celui de Framingham aux Etats-Unis estiment mal le RCV dans notre population en France. Le modèle européen SCORE a cherché à remédier en partie à ce problème en élaborant 2 échelles distinctes selon le niveau résiduel du RCVA dans les différents pays européens.

Il est à ce jour impossible de répondre favorablement aux trois problèmes exposés, mais une autre approche est de rechercher d'autres « intégrateurs » résultant de l'interaction entre la génétique et les facteurs de risque environnementaux (connus et méconnus) afin de mieux stratifier le RCV à l'échelle individuelle. L'athérosclérose étant une maladie chronique à grande latence infraclinique, la recherche de marqueurs de risque cardiovasculaire pourrait permettre la détection d'individus à plus haut risque (ou à plus faible risque) que celui estimé par les échelles de RCV. Ces dernières années, de nombreux marqueurs de RCV ont été proposés. Ils sont globalement classés en 2 groupes : les biomarqueurs, dosés dans le sang ou autres liquides biologiques (par ex : la CRP ou la microalbuminurie), et les marqueurs tissulaires, évaluant les répercussions sur le système cardiovasculaire de l'interaction facteur environnemental et génétique (par exemple l'hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG, l'index de pression systolique ou la rigidité artérielle). Si à première vue grand nombre d'études démontrent le caractère « utile » de ces marqueurs pour identifier le RCV, il est important que ces marqueurs passent favorablement à travers des critères de validation de mieux en mieux standardisés.

Marqueurs de risque : principes généraux

Un nouveau marqueur doit avoir un lien statistique avec le RCV, et que ce lien soit indépendant des facteurs de risque classique et d'autres marqueurs à plus faible coût. Ce lien est traditionnellement présenté par « le rapport de côte de risque » (mieux connu sous le terme anglais « *hazard-ratio* (HR) ») et le « *p* » du test statistique. Ce niveau de preuve reste insuffisant, car si le marqueur est capable de distinguer deux groupes d'individus à risque inégal, c'est plutôt l'information pronostique incrémentielle (IPI) qui doit être évaluée, c'est-à-dire en quoi ce marqueur améliore la stratification de risque classiquement réalisée par les échelles de risque classiques.

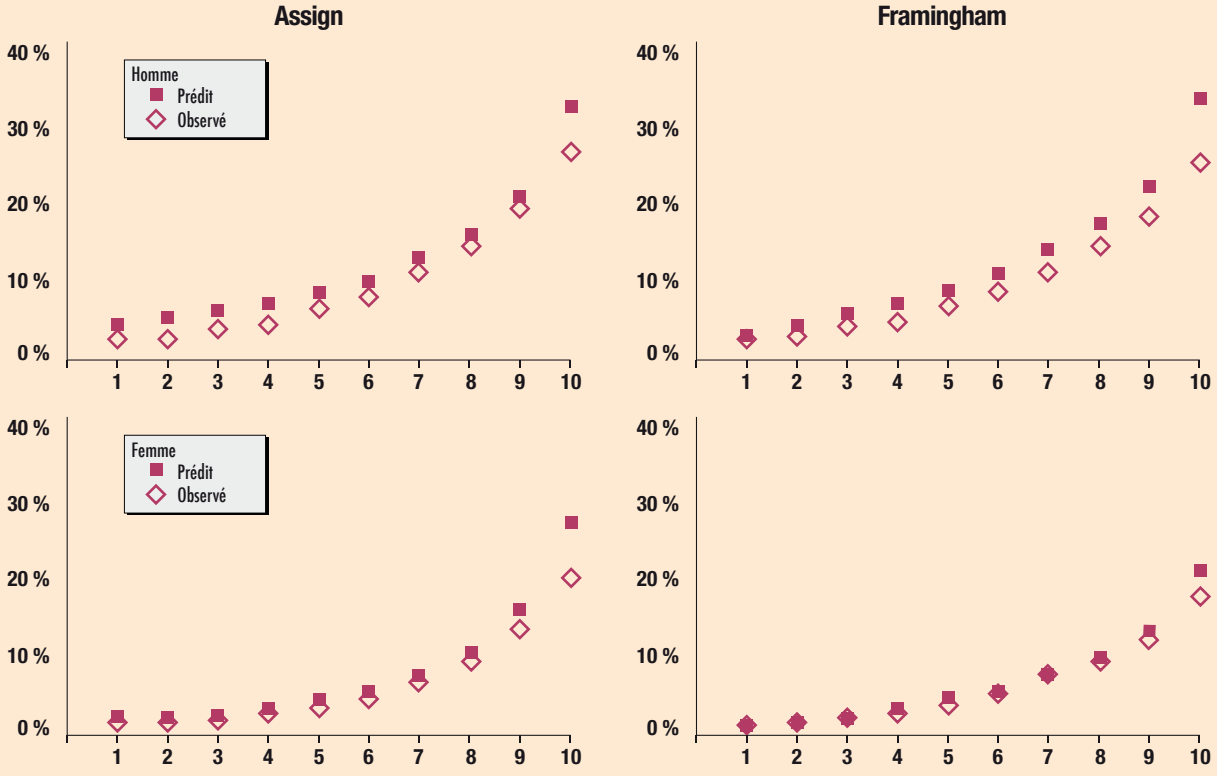
Pour ce faire, 2 paramètres sont généralement évalués. Le premier, la calibration, permet de voir dans une population si le marqueur stratifie bien les différents groupes à risque *(figure 2)*. Le deuxième, la discrimination, est la qualité d'un marqueur à correctement prédire le risque de chaque individu. Ce dernier est évalué par le coefficient c-statistique, autre nom donné à l'aire sous la courbe ROC *(figure 3)* [5]. En effet, pour chaque niveau du marqueur (par exemple pour une épaisseur intima-média > 0,80 mm), celui-ci présente une sensibilité et une spécificité à détecter le sujet à risque d'événement. En modifiant le palier, la sensibilité et la spécificité changent. La courbe ROC permet d'évaluer cette évolution de sensibilité et spécificité pour chaque palier, et l'aire sous la courbe ROC (ou le c-statistique) évalue la capacité globale de discrimination.

Si le c-statistique est à 0,50, le résultat marqueur est « hasardeux » (équivalent à jouer à pile ou face).

Si le c-statistique est égal à 1, le marqueur est alors parfait (c'est-à-dire avec une valeur prédictive négative et positive à 100 %). Ainsi, le plus souvent, le coefficient c-statistique est estimé pour une échelle de risque, avec ou sans le nouveau marqueur *(figure 3)*.

Si le c-statistique augmente significativement, cela veut dire que l'ajout du marqueur aux modèles de risque de base améliore la discrimination entre les sujets à haut et à bas risque. A l'inverse, un marqueur peut apparaître très attrayant, avec un « HR » et un « *p* » formidables, mais si le c-statistique augmente peu (ou pas), cela veut dire que le nouveau marqueur n'apporte peu (ou rien) à ce que l'on savait déjà par les échelles de risque. Une autre façon d'évaluer l'IPI

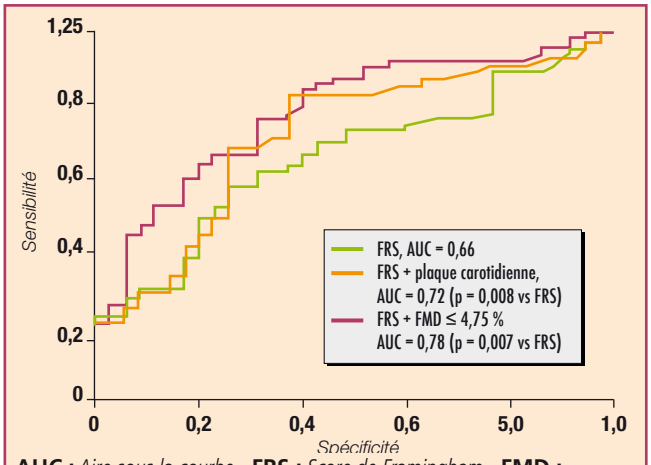
Figure 2. **Exemple d'information pronostique incrémentielle (IPI) de la plaque carotidienne et de la vasoréactivité endothéliale au score de Framingham. Dans les 2 cas l'ajout du marqueur augmente significativement l'aire sous la courbe (c-statistique), notamment pour le test de vasoréacivité endothéliale (passant de 0,66 à 0,78).**



Bonne calibration des 2 scores, même si le risque est surévalué par les scores chez les hommes.

D'après de la Iglesia et al. [4]

Figure 3. **Exemple d'information pronostique incrémentielle (IPI) de la plaque carotidienne et de la vasoréactivité endothéliale au score de Framingham. Dans les 2 cas l'ajout du marqueur augmente significativement l'aire sous la courbe (c-statistique), notamment pour le test de vasoréacivité endothéliale (passant de 0,66 à 0,78).**



AUC : *Aire sous la courbe* - **FRS :** *Score de Framingham* - **FMD :** *Vasoréactivité endothéliale flux-dépendante.*

D'après Lau et al. 2007 [5].

est d'évaluer l'index net de reclassification (NRI en anglais), notamment des sujets à risque intermédiaire *(Figure 4)* [6].

Ainsi, on peut estimer la proportion de sujets correctement stratifiés, avant, puis après le recours au nouveau marqueur. Au-delà de ce taux, l'index de reclassification (somme des carrés de différence de risque prédit et observé) permet de donner une information plus globale, car la majorité des reclassifications peuvent avoir lieu chez des sujets proches des seuils (par exemple faire passer un risque estimé de 19,7 % à 20,2 %, ce qui en soi est médiocre, et dépend des seuils choisis).

Soulignons qu'une meilleure stratification du risque doit permettre de déboucher à une action préventive plus efficace, faute de quoi on ne resterait qu'à un niveau théorique de modélisation. En 2010, des recommandations américaines ont été publiées sur les recours aux marqueurs de risque CV [7]. Ces recommandations ne se sont pas seulement basées sur l'IPI d'un nouveau marqueur, mais aussi au niveau de preuve démontrant que le recours à ce marqueur peut modifier de manière efficace la prise en charge, soit par une stratégie thérapeutique validée, soit plus simplement par un renforcement de la motivation du patient à prendre en charge un ou des facteurs

Figure 4. Index Net de Reclassification (NRI).

Index Net de Reclassification = c'est la somme de :

(nombre de cas reclassés vers la catégorie de risque supérieure – nombre de cas reclassés vers la catégorie de risque inférieure)/nb de cas*

et

(nombre de non-cas reclassés vers la catégorie inférieure – nombre de non-cas reclassés vers la catégorie de risque supérieure)/nb de non-cas*

Exemple : Etude évaluant l'intérêt d'ajouter le HDL au score de Framingham n'ayant que le cholestérol total.

Score sans HDL	Score avec HDL			
	< 6 %	6 - 20 %	> 20 %	
Chez ceux ayant eu un événement CV à 10 ans				
< 6 %	39	15	0	
6 - 20 %	4	87	14	
> 20 %	0	3	21	
Total	43	105	35	183
Chez ceux n'ayant pas eu un événement CV à 10 ans				
< 6 %	1 959	142		
6 - 20 %	148	703		
> 20 %	1	25		
Total	2 108	870	103	3 081

NRI(cas) = ((15 + 14) - (4+3))/183 = 0,12.
NRI(non-cas) = ((25 + 1 + 148) - (142 + 31))/3 081=0,001.
NRI = 12,1 % (p < 0,001).

(*) Cas = ayant eu un événement durant le suivi. (**) Noncas = n'ayant pas eu d'événement durant le suivi.

D'après Pencina et al. 2008 [6].

Tableau 3. Principaux biomarqueurs et marqueurs tissulaires ayant eu une recommandation favorable pour affiner la stratification de risque. Recommandations de l'AHA/ACC 2010.

Marqueur	Population concernée	Grade	Niveau de preuve	Meilleure discrimination vs. échelles RCV seules?	Améliore la prise en charge et/ou motivation du sujet?
Biomarqueurs					
CRP	H > 50 et F > 60, sans diabète ni ins. rénale ni maladie inflammatoire et LDL-C < 1,30 g/l.	IIa	B	résultats contradictoires	non démontré
Micro-albuminurie	Sujets avec diabète ou HTA	IIa	B	modeste à moyenne	non démontré
Marqueurs Tissulaires					
ECG de repos	Sujets avec diabète ou HTA	IIa	C	oui	non démontré (sauf pour sportifs professionnels)
Epaisseur Intima-Média Carotidien	Sujet à risque intermédiaire	IIa	B	oui	non démontré
Index de Pression Systolique (IPS)	Tous	IIa	B	oui	non démontré
Score Calcique Coronaire	Sujet à risque intermédiaire	IIa	B	oui	oui
	Sujet à risque faible (6 % à 10 % à 10 ans)	IIb	B	oui	

Classification des grades de recommandations : I – *La procédure est utile et efficace : doit être faite,* **IIa :** *Les données ou avis sont contradictoires mais en faveur d'un intérêt ou efficacité : doit être considéré,* **IIb :** *Les données/avis sont contradictoires et l'intérêt/bénéfice est moins établi : peut être considéré,* **III :** *Les données/avis concordent sur l'inefficacité (ou nocivité) : ne doit pas être fait.*

Niveaux de preuve : A – *Données issues de nombreux essais randomisés ou méta-analyses,* **B –** *Données issues d'un seul essai randomisé ou des grandes études non-randomisées,* **C –** *Avis d'experts et/ou données issues de petites études, études rétrospectives, registres.*

de risque. Cette approche pragmatique est essentielle pour que les cliniciens aient recours à un marqueur afin de modifier le pronostic prédit par les marqueurs CV. Le *tableau 3* illustre les principaux marqueurs de risque ayant répondu favorablement (ou presque) à ces différents critères.

Conclusion

Les échelles de RCV restent le pilier de la stratification de risque chez les sujets asymptomatiques. La présence d'un lien (*hazard-ratio*) statistiquement significatif entre un marqueur de risque CV et le marqueur proposé n'est que la première étape de sa validation, et d'autres analyses, le plus souvent dans de nouvelles cohortes, sont nécessaires afin de valider l'utilité d'un marqueur de risque en pratique clinique. Le dosage de la CRP ultrasensible, la microalbuminurie, la mesure de l'index de pression systolique (IPS) et celle de l'épaisseur intima-média carotidien sont les marqueurs de risque les plus disponibles et validés, pouvant être raisonnablement utilisés, même si les données concernant des essais ayant recours à ces marqueurs sont rares. Moins disponible et plus coûteux, le score calcique coronaire (CAC) est aussi un marqueur de risque fortement discriminant. Ces marqueurs ont pour la plupart un intérêt chez les sujets à risque intermédiaire, où le type de prise en charge est le moins clair. À l'avenir, avec la validation d'autres marqueurs, des essais comparatifs seront nécessaires afin de savoir quel marqueur (ou combinaison) et quelle stratégie amélioreront in fine le pronostic CV des sujets asymptomatiques par une meilleure identification du sujet à risque. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003 Aug 20;290(7):898-904.

[2] Yusuf S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart study) : case-control study; *Lancet* 2004; 364: 937-52.

[3] Murabito JM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, et al. Accuracy of offspring reports of parental cardiovascular disease history: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med.* 2004;140:434-40.

[4] De la Iglesia B et al. Performance of the ASSIGN cardiovascular disease risk score on a UK cohort of patients from general practice. *Heart* 2011;97:491-9.

[5] Lau KK et al. Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham Risk Score for prediction of coronary events in subjects of low–intermediate risk. *Postgrad Med J* 2008;84:153–7.

[6] Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157-72.

[7] Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation. 2010* Dec 21;122(25):e584-636.

Troponine hypersensible (Tn.HS) : principe et mode d'emploi

Dr Christophe Meune, Pr Jean-Philippe Collet. *Paris*

Il aura fallu plus de 25 ans pour passer d'un marqueur cardiaque non sensible et non spécifique (la créatine-phosphokinase ou CPK) à des marqueurs à la fois sensibles et spécifiques (les troponines I et T). Depuis, en 10 ans seulement, les cliniciens ont vu ces troponines s'imposer comme le *gold standard* des marqueurs de l'ischémie myocardique, occuper une place centrale dans le diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM), être recommandées par toutes les sociétés savantes… puis être remplacées par les troponines dites « de haute sensibilité ». Quelques points importants méritent d'être précisés d'emblée :

- les troponines HS, « ultra-sensibles », « de haute-sensibilité » ont comme définition de permettre de mesurer le 99e percentile avec une imprécision de moins de 10 %. En aucun cas il ne s'agit d'un nouveau marqueur : le biologiste mesure toujours une concentration de troponine *(figure 1)*.
- Cette nouvelle méthode de dosage permet de mesurer des concentrations environ 10 fois plus faibles que précédemment.
- Cette nouvelle méthode de dosage est plus sensible que les méthodes dites « classiques » et la Tn.HS est toujours cardiospécifique.
- Les indications de dosage de Tn.HS sont similaires pour l'instant aux indications des dosages de « Troponine conventionnelles ».

Physiopathologie de la libération de troponine

Dans le cardiomyocyte, il existe deux pools de troponine : un premier pool cytosolique de troponine libre (environ 8 % de la troponine totale) et un second de troponine lié au complexe contractile (complexe actine-myosine-troponine avec les 3 isoformes de troponines, T, I et C) *(figure 2)*.

En cas d'ischémie myocardique, la troponine libre cytosolique peut être libérée. En cas d'ischémie intense et/ou prolongée, la cellule se nécrose, la troponine libre cytosolique est immédiatement et entièrement libérée, le système contractile se dissocie ou est détruit et la troponine « complexée » est elle aussi libérée. Fait important, il existe plusieurs formes de troponines qui sont retrouvées dans la circulation, résultant de l'action de différentes protéases.

Principales causes d'élévation de la Tn.HS

La Tn.HS, comme les méthodes conventionnelles de dosage, est un marqueur de nécrose des cardiomyocytes. Sa très grande sensibilité

Figure 1. Evolution des caractèristiques analytiques des troponines.

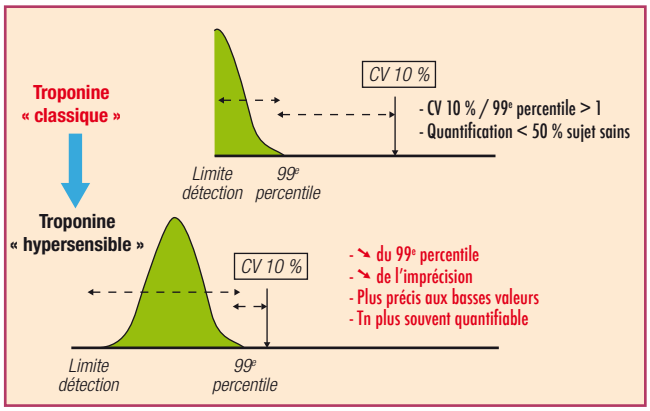
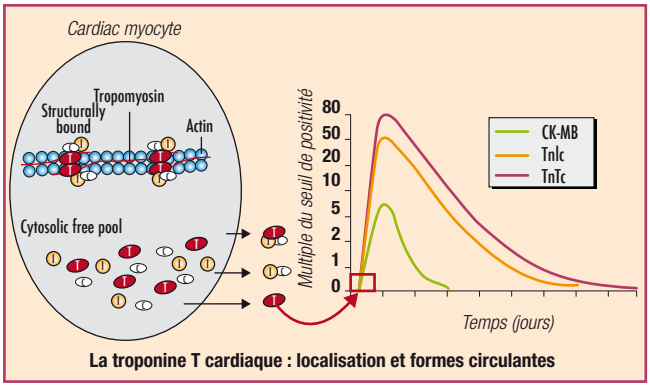

Troponine « classique »
CV 10 %
- CV 10 % / 99e percentile > 1
- Quantification < 50 % sujet sains
Limite détection
99e percentile
Troponine « hypersensible »
CV 10 %
- ↘ du 99e percentile
- ↘ de l'imprécision
- Plus précis aux basses valeurs
- Tn plus souvent quantifiable
Limite détection
99e percentile

Figure 2. Libération cytosolique puis myofibrillaire des troponines cardiaques.



La troponine T cardiaque : localisation et formes circulantes

laisse entrevoir la possibilité de pouvoir détecter l'ischémie en plus de la nécrose [1]. Ceci a été suggéré par une étude menée chez des patients avec angor d'effort stable [2]. La principale cause de nécrose myocardique est ischémique, par diminution brutale des apports, comme dans l'IDM de type I.

Il existe d'autres causes d'élévation de la concentration de Tn.HS au-dessus du 99e percentile d'une population de référence. Ces autres causes ne sont pas et ne doivent pas être appelés des « faux positifs » de Tn.HS. En effet, le terme « faux positif » impliquerait une élévation de Tn.HS non liée à une souffrance des cardiomyocytes, ce qui n'est pas le cas ici.

Ces causes potentielles d'origine cardiovasculaire, mais aussi non cardiovasculaire résumées dans le *tableau 1* sont associées à des augmentations de concentrations qui ne sont pas comparables [3].

Il est d'emblée évident que la détection des causes extracardiovasculaires peut poser quelques problèmes au clinicien ; elle doit simplement nous rappeler que l'indication du dosage doit être parfaitement définie. Un dosage de troponine, fusse-t-elle hypersensible, ne peut s'interpréter en dehors du contexte clinique.

Tableau 1. Principales causes cardiovasculaires d'élévation de la Tn.HS (en dehors de l'IDM).

Traumatisme cardiaque (contusion), chirurgie cardiaque
Insuffisance cardiaque aiguë ou chronique sévère
Embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire sévère
Dissection aortique
Angor effort chronique
Valvulopathie aortique sévère
Cardiomyopathie hypertrophique
Tachy ou brady-arythmie sévère, Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré avec importante bradycardie
Syndrome de Tako Tsubo
Maladie inflammatoires par exemple myocardite, ou extension myocardique d'une endo ou péricardite

Affections extracardiaques à l'origine d'élévation de la Tn.HS

Connectivites avec atteintes cardiaques, maladies infiltratives myocarde.
Insuffisance rénale
Accident vasculaire cérébral, hémorragie sous arachnoïdienne
Rhabdomyolyse importante.
Toxiques (stupéfiants, certaines chimiothérapies, surdosage de médicaments cardiotropes ou avec toxicité cardiaque
Sepsis, détresses respiratoire sévère
Brûlures étendues
Hypothyroïdie extrême

Principale indication : le diagnostic de l'infarctus

La principale indication est (reste) le diagnostic de l'IDM. La Tn.HS a un intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique. Son élévation chez un patient suspect de syndrome coronarien aigu (SCA) permet d'affirmer le diagnostic d'IDM. L'élévation de Tn.HS chez ce même patient signifie qu'il est, par comparaison à un patient sans élévation de Tn.HS, à haut risque d'événements cardiaques lors du suivi en l'absence de prise en charge adéquate. L'application clinique principale est donc l'orientation des patients vus en urgence et suspects de SCA. La *figure 3* illustre les nouvelles modalités potentielles d'utilisation de la TnT.HS. Les unités de dosages, les valeurs seuils et les délais pour répéter les dosages ne sont plus les mêmes.

Motivations d'un tel changement au profit de la Tn.HS

Le développement de la Tn.HS est motivé par plusieurs raisons :

la première est la nécessité de pouvoir mesurer avec fiabilité les faibles concentrations comme le suggèrent les plus récentes recommandations sur la prise en charge des SCA ST-. Le seuil diagnostique de l'IDM est la valeur de la concentration de troponine au 99e percentile observée dans une population de référence « dite saine » avec une imprécision totale qui doit être inférieure à 10% (CV < 10 %) *(figure 1)*.

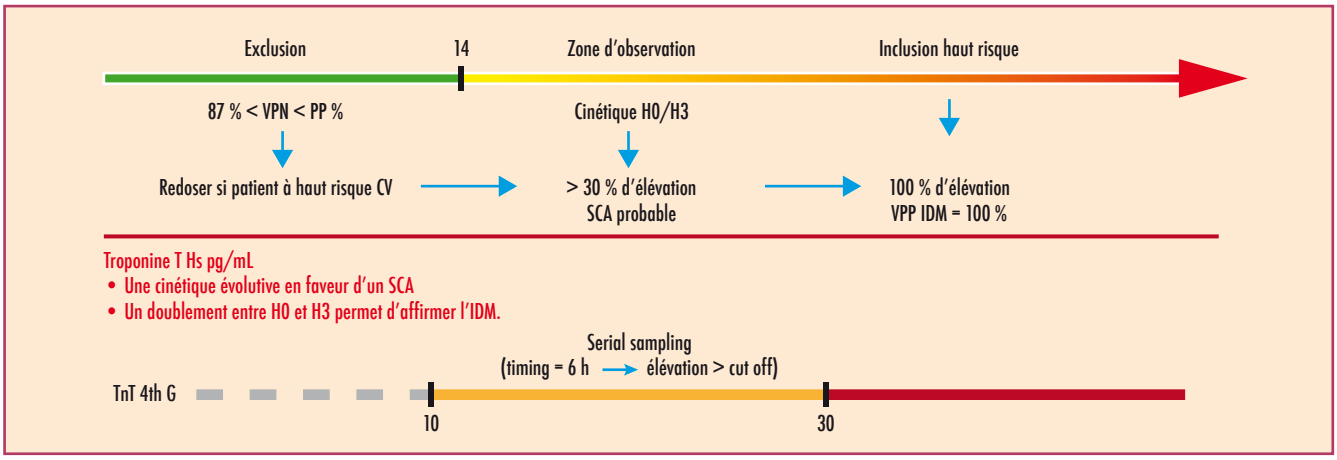
Ces deux conditions n'étaient pas réalisables avec les méthodes de dosage conventionnelles de troponine car le CV était supérieur à 10 % au 99e percentile *(figure 1)* ; un CV de 10 % était obtenu pour des concentrations supérieures au 99e percentile.

La deuxième raison est le souci permanent d'amélioration des outils existants par les industriels ce qui a contribué à accélérer la recherche d'amélioration et d'innovation. La Tn a bouleversé l'univers des marqueurs biologiques cardiaques, mais les méthodes de dosage conventionnelles admettent néanmoins certaines limites. La principale est le délai nécessaire pour détecter des augmentations significatives (> au CV10 %) ; le clinicien était ainsi dans l'obligation de demander le plus souvent plusieurs dosages à 6 heures d'intervalle. L'autre limite est le manque de sensibilité relatif.

Correspondance entre les méthodes de mesure de la troponine (méthode conventionnelle et Tn.HS)

La mesure de Tn.HS correspond à une amélioration de la méthode, mais il s'agit toujours d'une mesure de la troponine. il devrait donc exister une corrélation parfaite entre les résultats. Si l'on prend l'exemple de la TnT.HS, cette excellente corrélation à été démontrée pour les valeurs élevées de troponine T (conventionnelle). En

Figure 3. **Troponine T Hs : diagnostiquer le plus vite possible – Quels seuils (pg/L)?**

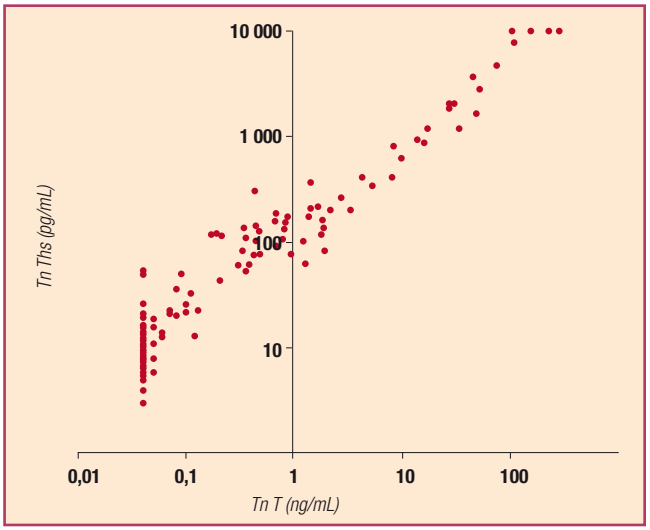


revanche, la TnT.HS étant beaucoup plus sensible que les méthodes conventionnelles, il n'existe pas de corrélation entre les faibles concentrations de troponine T et les concentrations de TnT.HS *(figure 4)*.

Règles de bonne pratique clinique

La première règle est le respect strict de l'indication. En effet, la Tn.HS s'élève en cas de souffrance cardiaque avérée ; ceci inclut bien sûr l'athérothrombose coronaire, mais la Tn.HS n'est pas spécifique d'athérothrombose coronaire. Si le clinicien veut bénéficier d'un outil performant, à la fois sensible, mais aussi spécifique, le dosage doit être effectué pour répondre à une question dans une indication validée.

Figure 4. **Mesure des concentrations de troponine T conventionnelle et de TnT.HS dans une cohorte de patients suspects de SCA (origine : cohorte personnelle CM).**



La deuxième règle concerne la répétition des examens. En effet, plusieurs études ont démontré que la mesure de TnT.HS, par exemple, permettait de détecter l'IDM dès les premières heures après l'ischémie myocardique. En cas de concentration faible, < 99e percentile, un délai de 3 heures est suffisant avant la répétition du dosage [3, 4] *(figure 3)*. Une étude récente suggère même la possibilité de raccourcir plus encore ce délai à 2 h [5].

Concentrations de TnT.HS retrouvées dans diverses circonstances pathologiques et conséquences pour le clinicien

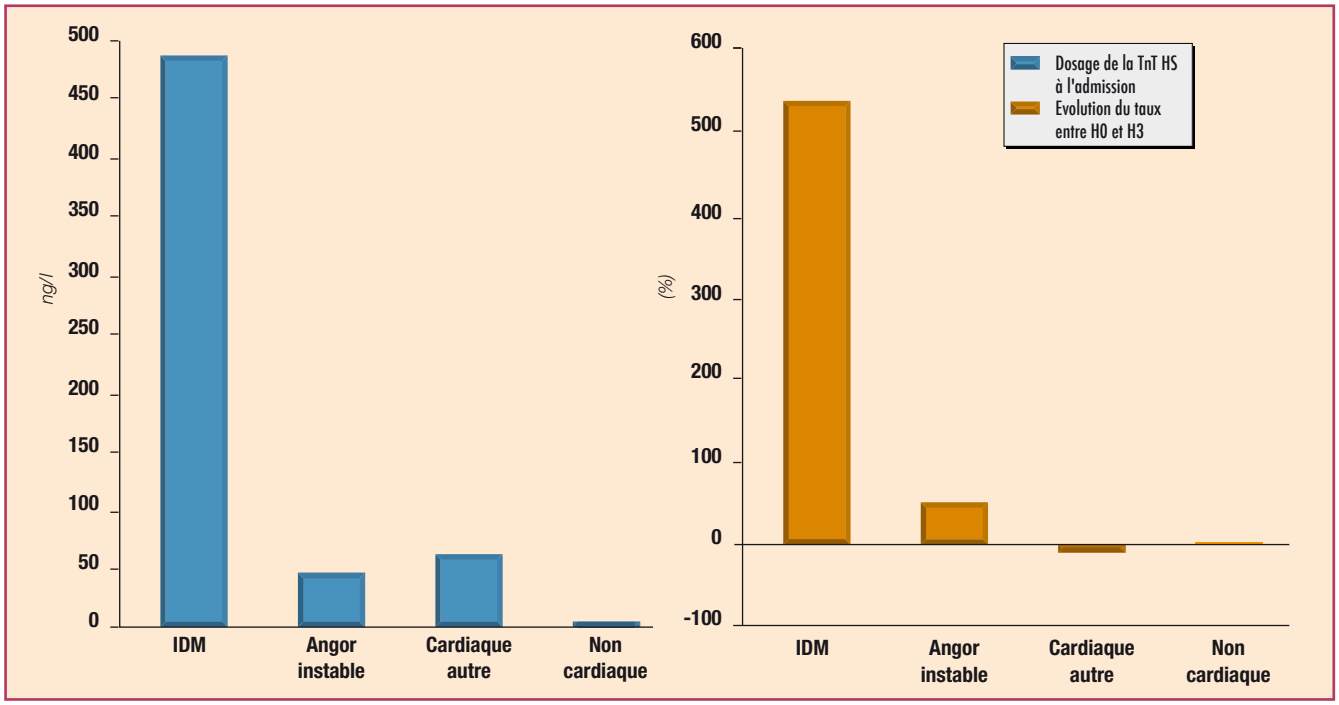
Plusieurs études ont rapporté des élévations possibles de Tn.HS au cours des SCA, mais aussi des douleurs thoraciques d'origine cardiaque, mais non coronaire. Fait important, le profil évolutif diffère selon les affections comme l'illustre la *figure 5*.

La concentration de Tn.HS ne peut donc plus et ne doit plus s'interpréter de façon dichotomique « positive ou négative ». Il faut maintenant séparer les concentrations « détectables, mais inférieures au 99e percentile », des élévations modérées et des élévations plus importantes.

En cas d'élévation modérée : de nombreuses affections peuvent être incriminées. L'indication du dosage est capitale, car elle seule permet d'orienter le diagnostic vers l'une de ces affections. La répétition du dosage à 3 heures permet d'augmenter la spécificité de la méthode. En cas d'élévation importante entre les 2 recueils, le diagnostic d'IDM est très probable. En cas d'atteinte non coronarienne ou non cardiaque, la cinétique est le plus souvent plate.

En cas d'élévation importante : cette situation est souvent paradoxalement plus facile, car le diagnostic est le plus souvent celui d'IDM. D'autres affections sont néanmoins possibles (myocardite...). C'est alors le profil évolutif qui fera la différence voire une exploration non invasive comme l'IRM myocardique.

Figure 5. Profil évolutif du dosage de la troponine en fonction de l'étiologie sous-jacente.



En cas de très faible élévation : il s'agit très probablement d'une affection chronique.

Particularités liées au terrain

Il n'existe pas actuellement de données spécifiques chez le sujet âgé. Ces patients sont souvent polypathologiques et il est vraisemblable que la majorité d'entre eux présente des concentrations de troponine détectables, mais faiblement augmentées. Un effort de nos collègues biologistes pour avoir un panel de vraies valeurs de références chez le sujet sain qui correspondent aux patients que nous voyons est indispensable. En effet, l'interprétation du dosage de la Tn.HS par le clinicien qui prend en charge le patient dépend de la valeur de ce 99e percentille obtenue chez le sujet sain.

L'insuffisance rénale modifie l'analyse des concentrations de troponine. Ceci a déjà été retrouvé avec les méthodes de dosage conventionnelles et il n'existe pour l'instant aucune donnée spécifique.

En conclusion

La méthode de dosage hypersensible de la Tn.HS permet la mesure de concentrations très faibles de Tn qui devient détectable chez une majorité de patients. Elle doit s'interpréter en fonction de l'indication et de façon quantitative. Fait important, l'élévation de Tn, aussi faible soit-elle, conserve une importance pronostique à long terme. Il faut apprendre à vivre avec, car il s'agit d'une révolution imposée : la Tn.HS est livrée de façon systématique avec les nouveaux automates. Les deux enjeux de terrain pour le cardiologue clinicien seront le périopératoire et la gestion des traitements antithrombotiques agressifs chez les patients les plus fragiles à risque de saignement. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010;411(5-6):318-23.

[2] Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361(26):2538-47.

[3] Zuily S, Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Wahbi K, Weber S, Meune C. High diagnostic performance of a high-sensitivity cardiac troponin T assay in patients with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2011;146(1):115-6.

[4] Meune C, Balmelli C, Twerenbold R, Reichlin T, Reiter M, Haaf P, et al. Patients with acute coronary syndrome and normal high-sensitivity troponin. *Am J Med* 2011;124(12):1151-7.

[5] Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(2):136-45.

Biomarqueurs et insuffisance cardiaque en 2012

Etat des lieux et perspectives

Drs Dimitri Arangalage, Stéphane Ederhy, Catherine Meuleman, Nabila Haddour, Guillaume Fleury, Saroumadi Adavane, Franck Boccara, Pr Ariel Cohen. *Paris*

Résumé

L'une des avancées majeures de ces dernières années a été de ne plus concevoir l'insuffisance cardiaque comme la résultante d'une simple altération organique du muscle cardiaque, mais également comme le produit d'interactions entre des facteurs génétiques, neurohormonaux, inflammatoires et biochimiques, plus communément appelés biomarqueurs [1]. Leur utilité pour établir le diagnostic d'insuffisance cardiaque n'est plus à établir, comme l'illustre l'usage désormais quasi systématique des peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP) en pratique quotidienne. L'utilisation des biomarqueurs devrait progressivement s'étendre à la stratification pronostique, au dépistage de sujets asymptomatiques, au suivi et à l'adaptation du traitement de fond de l'insuffisance cardiaque.

Plusieurs biomarqueurs sont en cours d'évaluation et la tendance actuelle est à l'élaboration de stratégies de prise en charge combinant plusieurs marqueurs.

Peptides natriurétiques

Le BNP (B-type natriuretic peptide) et le NT-proBNP (N-terminal pro-hormone BNP) sont des acides aminés produits en réponse à l'étirement des cardiomyocytes ventriculaires dans les situations de stress hémodynamique par surcharge de volume ou de pression. Ils sont le produit de deux clivages successifs du pré-pro-BNP directement synthétisé par les cardiomyocytes.

Rôle diagnostique

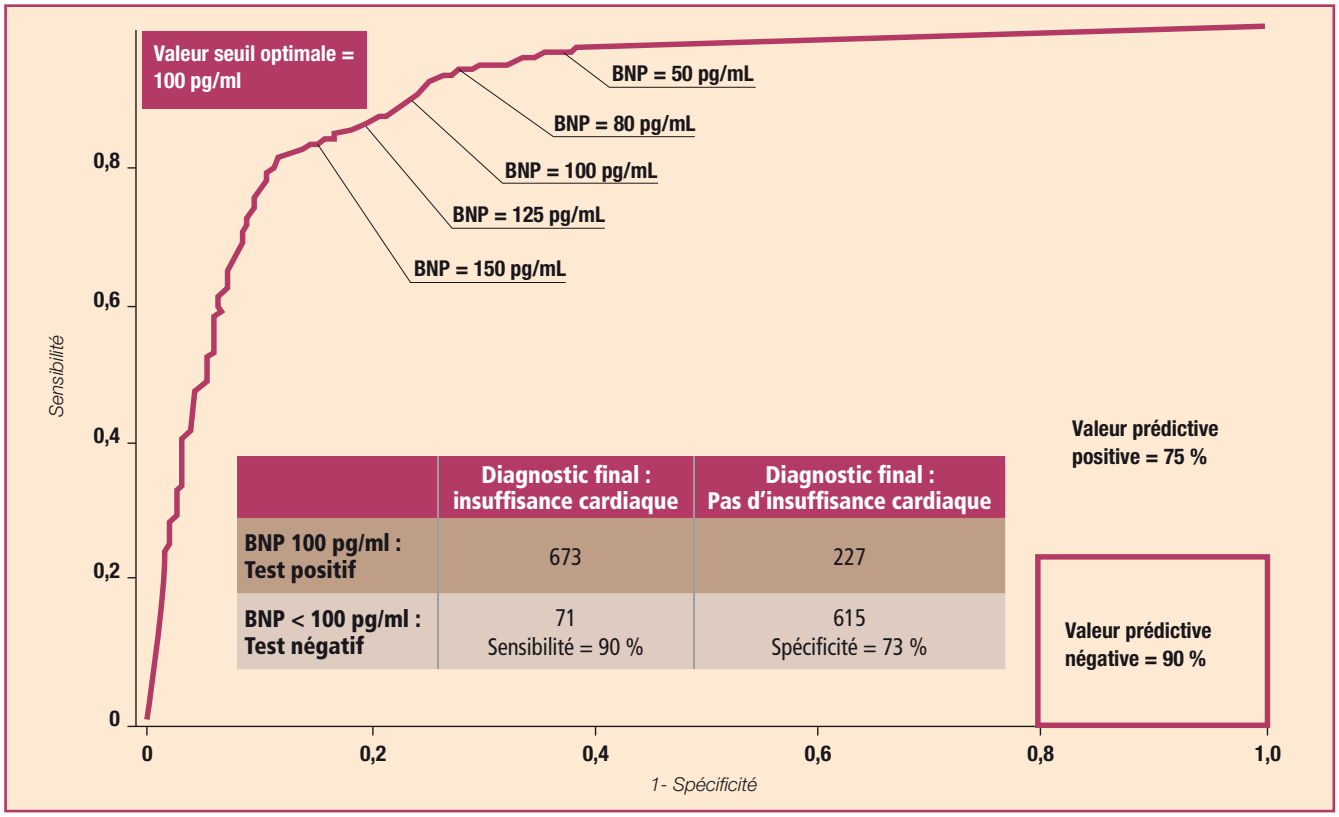
Confrontée aux données cliniques, leur légitimité pour établir le diagnostic étiologique d'insuffisance cardiaque face à une situation de dyspnée aiguë est établie depuis les études de validation « *The multicenter Breathing-Not-Properly study* » en 2002 et « *The NT-proBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department* » (PRIDE) en 2005. [2,3] Leur intérêt réside surtout dans leur forte valeur prédictive négative, permettant d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque en présence d'une valeur de BNP en deçà de la norme établie. Le taux des peptides natriurétiques s'élève avant même l'apparition des symptômes cliniques, permettant de dépister précocement une dysfonction ventriculaire gauche. [4]

Dans la « *Framingham Offspring study* » incluant 3 346 sujets asymptomatiques (étude en population), le taux de peptides natriurétiques était prédictif de la survenue d'événements cardiovasculaires. [5]

La limite principale à l'usage des peptides natriurétiques est l'existence d'une zone d'incertitude pour des valeurs de BNP entre 100 et 500 pg/ml, et pour le NTpro-BNP entre 300 et 1 800 pg/ml, ne permettant pas de retenir ni d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque *(figure 1 page XX)*.

L'autre limite est la variabilité de leur taux plasmatique en fonction des caractéristiques physiques des patients. Il est physiologiquement plus élevé chez les femmes et les patients âgés avec une faible masse maigre, alors qu'il est plus faible chez les patients obèses [6]. Il s'élève en cas d'inflammation ou d'insuffisance rénale, par diminu-

Figure 1. Sensibilité, spécificité et précision des valeurs seuils de BNP [2,7]. Pour les patients se présentant aux urgences avec une dyspnée paroxystique, un taux de BNP inférieur à 100pg/ml permet d'exclure avec une forte valeur prédictive négative le diagnostic d'insuffisance cardiaque.



tion de la clearance des peptides natriurétiques, ainsi que dans certaines endocrinopathies comme l'hyperthyroïdie. [6] Par ailleurs, dans les pathologies pulmonaires, le taux de peptides natriurétiques augmente indépendamment de l'existence d'une insuffisance cardiaque. Au final, le BNP se présente comme un véritable outil diagnostique complémentaire du jugement clinique.

Marqueur pronostique

Les peptides natriurétiques ont une action de contre-régulation des dysfonctions physiologiques observées dans l'insuffisance cardiaque. Ils exercent une activité diurétique, natriurétique, inhibitrice du système rénine-angiotensine-aldostérone, et entraînent une vasodilatation périphérique. Ces effets bénéfiques antagonisent les mécanismes délétères observés dans l'insuffisance cardiaque, et leur taux plasmatique augmente proportionnellement à la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche. [7]

Une métaanalyse récente a révélé que chaque augmentation de 100 pg/ml du BNP était associée à une augmentation de 35 % du risque relatif de décès. [8]

C'est également un outil de stratification permettant d'identifier les patients les plus sévères à l'admission.

Un taux de BNP restant élevé à la sortie du patient est un facteur prédictif de mortalité intrahospitalière et de réhospitalisation. [9]

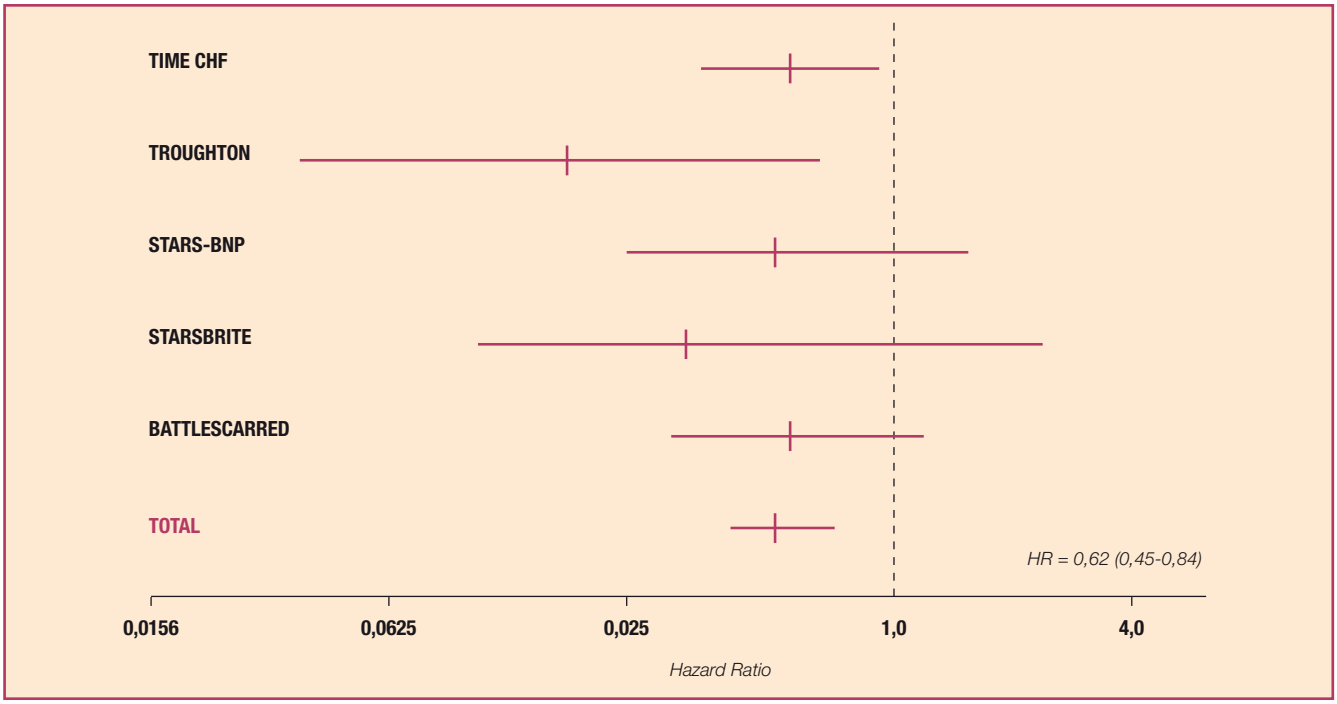
C'est également un prédicteur de la mortalité et de la nécessité de recourir à une transplantation cardiaque en urgence, notion établie dans une population de 1 215 patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë, comparativement à 4 autres variables (volume d'oxygène maximum, azote uréique sérique, pression artérielle systolique, pression capillaire pulmonaire). [10]

Il s'agit donc d'un marqueur pronostique et de sévérité de l'insuffisance cardiaque dont l'interprétation doit être confrontée à la clinique et aux autres marqueurs, en particulier morphologiques et hémodynamiques.

Aide à l'optimisaton du traitement

En 2000, une étude néo-zélandaise a mis en évidence une réduction significative d'un critère de jugement composite comprenant la mortalité cardiovasculaire, le nombre de réhospitalisations et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque, grâce à un traitement guidé par le taux de BNP. [11] Depuis, de nombreuses équipes se sont mises en quête du biomarqueur idéal qui aurait, non seulement la possibilité de porter précisément un diagnostic et de stratifier les patients en fonction de leur pronostic, mais aussi la capacité d'orienter la prise en charge thérapeutique.

Figure 2. Traitement guidé par les biomarqueurs et mortalité toutes causes confondues [7,15] Cette méta-analyse a mis en évidence une réduction significative de la mortalité en cas de recours à une thérapie guidée par le taux de peptides natriurétiques, en comparaison avec un traitement standard.



Ces dernières années, de nombreuses thérapeutiques ont été publiées permettant d'améliorer significativement le pronostic et la qualité de vie des patients insuffisants cardiaques. La plupart de ces traitements sont cependant utilisés à des doses inadaptées à défaut de moyen fiable d'évaluation fine de leur efficacité [12]. Les traitements recommandés dans l'insuffisance cardiaque, tels que les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sont prescrits de façon inconstante (registres) et à des posologies insuffisantes pour de multiples raisons, telles que la crainte des effets secondaires ou l'impression clinique faussement rassurante de stabilité de la maladie, alors qu'aucun effet délétère lié à l'augmentation de la posologie guidée par le taux de BNP n'a été observé à ce jour. [6,13]

Un essai prospectif et randomisé a montré que les patients bénéficiant d'un traitement guidé par les biomarqueurs recevaient des doses plus élevées, à l'origine d'une baisse plus importante du NT-proBNP. La survie sans hospitalisation en était significativement augmentée. [14]

Une métaanalyse récente incluant 1 627 patients a montré une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues de 30 % lorsque les patients bénéficiaient d'un traitement guidé par le BNP ou le NT-proBNP *(figure 2)*. [15]

A ce jour, il semblerait qu'un tel traitement ne soit envisageable que dans une population de patients relativement jeunes. L'étude BATTLESCARRED incluant 364 patients ambulatoires a montré une supériorité du traitement guidé par le taux de NT-proBNP comparativement à un traitement guidé par l'examen clinique seul seulement chez les patients de moins de 75 ans. [16] L'étude TIME-CHF qui a inclus 499 patients ambulatoires a conclu à l'absence de supériorité en termes de bénéfice clinique du traitement guidé par le taux de NT-proBNP tous âges confondus. Néanmoins, les patients âgés de 60 à 75 ans avaient un bénéfice significatif sur la survie sans hospitalisation. [17]

Cette différence serait liée à un usage insuffisant des traitements de l'insuffisance cardiaque chez les patients âgés, au manque relatif de moyens thérapeutiques efficaces dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, dont l'incidence est plus élevée dans cette classe d'âge, et à un taux physiologiquement plus élevé de peptides natriurétiques à partir d'un certain âge. [7]

A l'avenir, il serait envisageable de mettre en place des dispositifs de mesure ambulatoire du taux de peptides natriurétiques, afin d'évaluer l'efficacité du traitement de fond et d'optimiser les posologies des médicaments [7].

Fixer un objectif de réduction du taux de BNP avant la sortie est une voie envisageable. Ainsi, un taux plasmatique de BNP < 300 pg/ml à la sortie d'hospitalisation et une baisse significative de son taux par rapport à l'admission sont associés a un meilleur pronostic chez les patients admis pour une poussée d'insuffisance cardiaque. [18]

A contrario, un BNP de sortie >700 pg/ml est un facteur prédictif indépendant de réhospitalisation et de mortalité. [19]

Ajouter un tel outil à l'arsenal thérapeutique du clinicien est une perspective séduisante, mais jusqu'à présent les résultats des différentes études, de faible puissance, sont balancés, et aucune re-

Tableau 1. **Biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque.** [1]

	Biomarqueurs
Inflammation	CRP TNF FAS (APO1) Interleukines 1,6 et 18
Stress oxydatif	Lipoprotéines de faible densité oxydées Myélopéroxydase Biopyrrines urinaires Isoprostanes urinaires et plasmatiques Malondialdéhyde plasmatique
Remodelage de la matrice extracellulaire	Métalloprotéinases matricielles (MMP) Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMP) Propeptide du procollagène de type I Procollagène III plasmatique Telopeptide du collagène de type I
Neurohormones	Noradrénaline Rénine Angiotensine II Aldostérone Hormone antidiurétique Endothéline
Souffrance myocytaire	Troponine I et T Kinase de la chaine légère de la myosine H-FABP: Heart-type Fatty Acid-Binding Protein (protéine liée aux acides gras) CK-MB: Fraction MB de la créatine kinase
Stress myocytaire	BNP et NT-proBNP MR-proADM: fraction moyenne de l'adrénomedulline ST2
Nouveaux biomarqueurs	Chromogranine, Galectine-3, Ostéoprotégérine, GDF-15...

commandation européenne ou américaine ne préconise l'usage des peptides natriurétiques comme un moyen de guider le traitement.

Biomarqueurs d'agression myocardique : la troponine

Seules les troponines T et I ont été évaluées comme biomarqueurs dans l'insuffisance cardiaque.

Le mécanisme de l'élévation de la troponine dans l'insuffisance cardiaque est mal connu. Une nécrose myocardique à minima pourrait être le résultat d'une augmentation du stress pariétal, d'une baisse de la perfusion et donc de l'oxygénation myocardique, et d'une éventuelle insuffisance rénale associée. Les résultats de nombreuses études concordent pour retenir la troponine comme un marqueur pronostique fiable. [21] Son élévation lors d'une poussée d'insuffisance cardiaque est associée à une mortalité intrahospitalière plus importante. [20] Elle est également associée à une pression artérielle systolique et à une fraction d'éjection ventriculaire gauche plus basses à l'admission. [21]

A ce jour il n'existe pas d'étude fiable évaluant le rôle diagnostique et thérapeutique de la troponine dans l'insuffisance cardiaque.

Biomarqueurs de la réponse inflammatoire

Les cascades de l'inflammation et le système immunitaire ont un rôle important dans la pathogénèse de la maladie.

L'élévation du taux de CRP est proportionnelle à l'importance des symptômes et est associée à un pronostic péjoratif. [22] Une des pistes actuelles de réflexion porte sur la possibilité d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de traitements anti-inflammatoires.

L'acide urique est également un marqueur de mauvais pronostic et, en cas de taux plasmatique élevé, un traitement hypo-uricémiant semble avoir un bénéfice clinique. [23]

Bien que l'intérêt pronostique des biomarqueurs de l'inflammation soit reconnu, leur rôle thérapeutique paraît limité et ne concerne pas la pratique courante ou l'orientation diagnostique (hors étiologie) ou thérapeutique.

Biomarqueurs de retentissement d'organes

L'élévation de la créatininémie est un facteur de risque indépendant de mortalité, de prolongement de la durée d'hospitalisation et de réhospitalisation. [24]

L'hyponatrémie est associée à une mortalité plus importante [25].

La diminution du taux d'hémoglobine ainsi que l'augmentation de l'indice de distribution des globules rouges sont des marqueurs pronostiques puissants. [26]

Ces biomarqueurs, bien que facilement accessibles en routine, sont insuffisamment utilisés malgré leur pertinence pronostique.

Perspectives

Biomarqueurs émergents

De nombreux biomarqueurs prometteurs sont actuellement en cours d'évaluation et pourraient être d'un apport considérable en complément des peptides natriurétiques.

MR-proADM *(midregional proadrenomedullin)*, fraction moyenne de l'adrénomedulline, est une hormone ayant une activité vasodilatatrice et potentiellement hypotensive, dont le taux est augmenté en

cas d'insuffisance cardiaque. Sa supériorité par rapport aux peptides natriurétiques pour prédire le devenir des patients à 90 jours a été récemment rapportée. [27]

Le ST2 *(soluble toll-like receptor-2)* fait partie de la famille des récepteurs de l'interleukine 1. Secrété en réponse à l'étirement des myocytes, son taux plasmatique est corrélé à la sévérité de l'insuffisance cardiaque et est un facteur prédictif de la mortalité à 1 an. [28]

La myélopéroxydase, enzyme d'origine leucocytaire, a montré sa supériorité par rapport au NT-proBNP et à la CRP pour dépister les dysfonctions ventriculaires gauches. [29]

La NGAL *(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)* est une glycoprotéine sécrétée par les cellules tubulaires du rein en réponse à l'inflammation et à la souffrance rénale. Son élévation précoce en cas d'insuffisance rénale aiguë iatrogène pourrait être utile pour ajuster précocement le traitement. [30] En effet, les marqueurs classiques d'insuffisance rénale, comme la créatininémie, s'élèvent tardivement, avec un pic à 24 h, entraînant un retard à la prise en charge.

Des centaines d'autres biomarqueurs sont en cours d'évaluation *(tableau 1 page XXII)*

Combinaison de plusieurs biomarqueurs

Des études récentes ont montré l'intérêt d'utiliser des indices combinant plusieurs biomarqueurs pour optimiser l'évaluation diagnostique et pronostique.

L'usage combiné du BNP et de la troponine est intéressant dans l'évaluation pronostique de l'insuffisance cardiaque, dans plusieurs études à grande échelle. [1,31-33]

Une équipe japonaise a récemment évalué l'usage combiné du BNP, de l'H-FABP (*heart-type fatty acid binding protein*) et de la pentraxin 3 pour prédire les événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. L'élévation de 2 ou 3 de ces biomarqueurs s'accompagnait d'une multiplication par 11,2 ($p < 0,05$) et 34,6 ($p < 0,01$), respectivement du risque de survenue de complications cardiovasculaires. [34]

Cette approche multiparamétrique est une piste prometteuse pour l'évaluation pronostique.

Conclusion

L'émergence des biomarqueurs a révolutionné la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et a permis de découvrir de nombreux mécanismes physiopathologiques.

Le BNP et le NT-proBNP sont utilisés largement pour le diagnostic et la stratification pronostique.

Plusieurs biomarqueurs, en cours d'évaluation, sont potentiellement intéressants dans l'évaluation pronostique des patients, et ce de manière complémentaire aux peptides natriurétiques.

Leur intégration dans une stratégie thérapeutique, afin de guider le traitement de fond de l'insuffisance cardiaque, ne pourra se faire qu'à la lumière d'études à plus grande échelle.

A l'avenir, la combinaison de plusieurs biomarqueurs devrait permettre d'optimiser l'évaluation pronostique et diagnostique ainsi que la prise en charge thérapeutique de ces patients, à l'instar de ce qui est proposé dans les syndromes coronaires aigus. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Biomarkers: optimizing treatment guidance in heart failure - M.Böhm&al - *Clin Res Cardiol* (2011) 100:973-81.

[2] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161-7.

[3] Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95:948-54.

[4] Kim HN, Januzzi JL, Jr. Biomarkers in the management of heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010;12:519e531.

[5] Wang TJ, Larson MG, Levey D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-63.

[6] V.Nagarajan - Biomarkers in Advanced Heart Failure: Diagnostic and Therapeutic Insights – *Congest Heart Fail.* 2011;17:169-74

[7] Biomarkers of Heart Failure - Taub PR, Gabbai-Saldate P, Maisel A. *Congest Heart Fail*. 2010 Jul;16 Suppl 1:S19-24. Review.

[8] Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. Howwell does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625-34.

[9] Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1943-50.

[10] Sachdeva A, Horwich TB, Fonarow GC.Comparison of usefulness of each of five predictors of mortality and urgent transplantation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106:830-5.

[11] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000; 355:1126-30.

[12] Natriuretic peptide-guided therapy for heart failure. Mentz.RJ & al *Circ J.* 2011 Aug 25;75(9):2031-7.

[13] Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure: Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 776-86.

[14] Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 645-53.

[15] Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2009;158(3):422-30.

[16] N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial -Lainchbury JG&al *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 29;55(1):53-60.

[17] Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. BNPguided vs symptom-guided heart failure therapy: the trial of intensified vs standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure. *JAMA.* 2009;301:383-92

[18] Di Somma S, Magrini L, Pittoni V, et al. Inhospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study. *Crit Care.* 2010;14:R116.

[19] Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:635-41.

[20] Ilva T, Lassus J, Siirila-Waris K, et al. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:772-9.

[21] Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2117-26.

[22] Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. Creactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation.* 2005;112:1428-34.

[23] Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J AmColl Cardiol.* 2008;51:2301-9.

[24] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527-39.

[25] Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial.*Arch Intern Med.* 2007;167:1998-2005.

[26] Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J AM Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.

[27] Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al.Mid-region prohormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2062-76.

[28] Januzzi JL, Peacock F, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:607-13.

[29] Ng LL, Pathik B, Loke IW et coll. Myeloperoxydase and CRP augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *Am Heart J.* 2006;152:94-101

[30] Yndestad A, Landro L, Ueland T, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalinin clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J.* 2009;10:1229-36.

[31] Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC (2003) Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 108:833-8.

[32] Fonarow GC, Horwich TB. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in determining prognosis in heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 4):S20-8.

[33] Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008;101:231-7.

[34] Ishino M, Takeishi Y, Niizeki T, Watanabe T, Nitobe J, Miyamoto T, Miyashita T, Kitahara T et al (2008) Risk stratification of chronic heart failure patients by multiple biomarkers: implications of BNP, H-FABP, and PTX3. *Circ J* 72:1800-5.